PCT/JP03/12981

07.11.03

# 日本国特許庁
# JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: ２００２年１０月１０日

出願番号
Application Number: 特願２００２－２９８０７９

[ST. 10/C]: [ＪＰ２００２－２９８０７９]

出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

REC'D 27 NOV 2003
WIPO PCT

**PRIORITY DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

２００３年１０月２８日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office 今井康夫

BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特２００３－３０８８７４０

【書類名】　特許願

【整理番号】　APJP-12

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府三島郡島本町桜井３丁目１番１号　小野薬品工業株式会社　水無瀬研究所内

【氏名】　酒井　芳紀

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府三島郡島本町桜井３丁目１番１号　小野薬品工業株式会社　水無瀬研究所内

【氏名】　西浦　昭雄

【特許出願人】

【識別番号】　000185983

【住所又は居所】　大阪府大阪市中央区道修町２丁目１番５号

【氏名又は名称】　小野薬品工業株式会社

【代表者】　松本　公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　029595

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　図面　1

【物件名】　要約書　1

【プルーフの要否】　要

【書類名】　明細書

【発明の名称】　虚血性臓器障害の予防および／または治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項１】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを有効成分とする虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

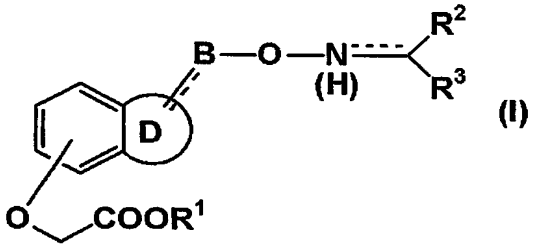
【請求項２】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストの血管新生促進作用による、請求項１記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項３】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを虚血部位に局所投与することによる、請求項１乃至２記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項４】　虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、請求項１乃至３記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項５】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、一般式（Ｉ）

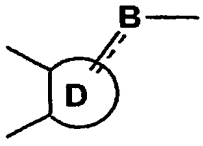
【化１】




(I)

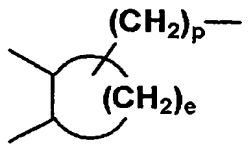
(式中、

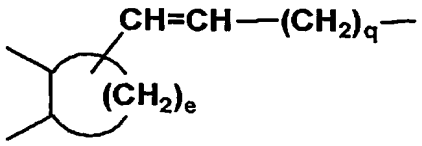
【化２】



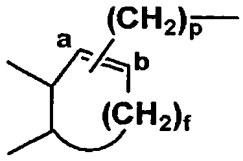

は

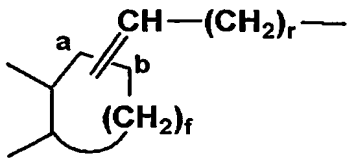
【化３】

(i) 

、(ii) 

、

(iii) 

または (iv) 


を表わし、

Ｒ１は水素原子またはＣ１～４アルキル基を表わし、

Ｒ２は（ｉ）水素原子、

（ｉｉ）Ｃ１～８アルキル基、

（ｉｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、

（ｉｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環、

（ｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または

（ｖｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基を表わし、

Ｒ３は（ｉ）Ｃ１～８アルキル基、

（ｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、

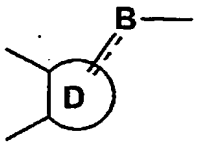
（ｉｉｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環、

（ｉｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または

（ｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基を表わし、

ｅは３～５の整数を表わし、ｆは１～３の整数を表わし、ｐは１～４の整数を表わし、ｑは１または２を表わし、ｒは１～３の整数を表わす。ただし、

【化４】




が（ｉｉｉ）または（ｉｖ）を表わされる基である場合には－（ＣＨ２）ｐ－および＝ＣＨ－（ＣＨ２）ｓ－は、環上のａまたはｂの位置に結合するものとし、Ｒ２およびＲ３中の環は、１個から３個のＣ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリハロメチル基で置換されていてもよいとする。）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩である、請求項１乃至４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項６】　一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体が、

１）（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸、または

２）（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸である、請求項５記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項７】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、

１）（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩、

２）５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－いる］ペンタン酸・メチルエステル、または

３）（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸である、請求項１

乃至４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項８】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを含有する持続性製剤。

【請求項９】　虚血性臓器障害の予防および／または治療のための請求項８記載の持続性製剤。

【請求項１０】　持続性製剤がマイクロスフェア製剤、マイクロカプセル製剤、ナノスフェア製剤またはフィルム製剤である、請求項８乃至９記載の持続性製剤。

【請求項１１】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが請求項５記載の一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩である、請求項８乃至１０記載の持続性製剤。

【請求項１２】　一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体が、

１）（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸、または

２）（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸である、請求項１１記載の持続性製剤。

【請求項１３】　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、

１）（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩、

２）５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－いる］ペンタン酸・メチルエステル、または

３）（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシ

ヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸である、請求項８乃至１０記載の持続性製剤。

【請求項１４】　請求項８乃至１３記載の持続性製剤を有効成分とする、虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項１５】　請求項８乃至１３記載の持続性製剤の血管新生促進作用による、請求項１４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項１６】　請求項８乃至１３記載の持続性製剤を虚血部位に局所投与することによる、請求項１４乃至１５記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項１７】　虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、請求項１４乃至１６記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、プロスタグランジン（以下、ＰＧと略す。）Ｉ２アゴニストまたはそれらの持続性製剤の血管新生促進作用による虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、およびＰＧＩ２アゴニストを含有する持続性製剤に関する。

【０００２】

【発明の背景および従来の技術】

再生医療は、肝臓、膵臓、腎臓、肺臓、骨および皮膚や骨格筋細胞、心筋細胞、および神経細胞等の組織・細胞障害時における再生療法として注目されている。特に血管新生（再生）療法は治療法のない虚血性重症臓器障害の再生治療として注目され、幾つかの方法が閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans；以下、ASOと略す。）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞等に対して検討されている。

【０００３】

例えば、バージャー病やASOに代表される閉塞性末梢血管障害の患者は、間歇性跛行、安静時疼痛および下肢の潰瘍・壊死を呈し、最終的には下肢切断を余儀

なくされる。しかし、現在これらの重傷ASO患者に対して有効な治療法はなく、血行再建手術も高齢者では対象とならない。

【０００４】

最近、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有するＰＧＥ１の静脈内投与やシロスタゾールの経口剤等で効果を示さず、バルーン拡張術やステント挿入による血管内治療や血行再建手術のできない重症ASO患者に対して、血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor；以下、VEGFと略す。）遺伝子および肝細胞増殖因子（hepatocellular Growth Factor；以下、HGFと略す。）遺伝子の下肢虚血部位への筋肉内投与による遺伝子治療（Circulation., 97, 1114-1123（1998)およびGene Therapy., 8, 181-189（2001)参照）が臨床応用され、注目されている。

【０００５】

また、患者自身の骨髄から分離した血管前駆（幹）細胞を直接下肢虚血部位へ筋肉内投与することによる血管新生療法が注目され、幾つかの大学病院で実施され、注目されている（医学のあゆみ., 199, 1124-1130（2001)参照）。心筋梗塞においても、低侵襲の血管カテーテルにて梗塞部位に直接これらの遺伝子や前駆細胞を導入することが可能となり、血管新生療法として臨床応用されつつある。また、虚血性脳血管障害においても、大槽から髄液を介した脳へのベクターを用いた遺伝子治療等も試みられている。これらは虚血領域への側副血行路の発達を促す治療的血管新生（再生）療法であるが、これらの遺伝子治療や細胞治療の臨床応用には、倫理面、安全性、汎用性、および経済性等の問題点も多い。

【０００６】

一方、プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２は、アラキドン酸カスケードと呼ばれる生体内代謝経路においてＰＧＨ２より生合成される天然生理活性物質である。ＰＧＩ２は極めて強力な血小板凝集抑制作用をはじめ、血小板粘着抑制、血管拡張、胃酸分泌抑制等の作用を有していることが知られている。

【０００７】

例えば、ＰＧＩ２アゴニストとして本発明で使用する後記一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩（特許文献１参照）は、血小板凝集抑制、血小板

粘着抑制、血管拡張、胃酸分泌抑制作用を有していることから、血栓症、動脈硬化、虚血性心疾患、胃潰瘍、高血圧等の予防および／または治療に有用である旨、特開平６－８７８１１号明細書で開示されているが、血管新生促進作用に関する記載は全くないし、示唆もされていない。

【０００８】

また、Diabetologia., 40, 1053-1061 (1997)では、ＰＧＩ２誘導体であるベラプロスト（Beraprost；（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩；非特許文献１参照）が、in vitroにおいて、血管内皮細胞でのHGF産生を上昇させ、内皮細胞増殖作用を示すことが報告されているが、ベラプロストの持続性製剤を局所投与することによる虚血性臓器障害の治療に有効である旨の記載はない。

【非特許文献１】Diabetologia., 40, 1053-1061 (1997)

【特許文献１】特開平６－８７８１１号明細書

【問題を解決するための手段】

本発明者らは血管新生促進作用に基づく虚血性臓器障害の予防および／または治療剤を見出すべく鋭意研究を行なった結果、プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニスト、例えば、一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩やベラプロストが目的を達成することを見出し、発明を完成した。

【０００９】

また、本発明者らは、ＰＧＩ２アゴニスト、例えば、一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩を、血管新生を必要とする虚血部位に局所投与することができれば、全身投与における副作用のない薬剤が創製可能であると考えた。さらに、虚血部位近傍局所において、血管新生（再生）が起こる期間の持続製剤化が可能であれば、全身投与における副作用がなく、かつ投与回数の少ない薬剤が創製可能であると考えた。

【００１０】

なお、血管新生作用は一般的には１週間～３ヶ月、さらに好ましくは、２週間

～８週間の期間が必要とされており、その間虚血部位での持続的な有効成分の放出が必要である。また、ＰＧＩ２アゴニストは、血管新生促進作用に加えて、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用も有しており、これらの作用が加わることにより、さらに虚血性臓器障害に対して強い予防および／または治療効果を示すと考えた。

【００１１】

そこで、本発明者らは、鋭意研究を行なった結果、例えば、一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩の持続性製剤が、上記目的を達成することも見出し、本発明を完成した。

【００１２】

【発明の開示】

本発明は、

（１）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを有効成分とする虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（２）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストの血管新生促進作用による、前項１記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

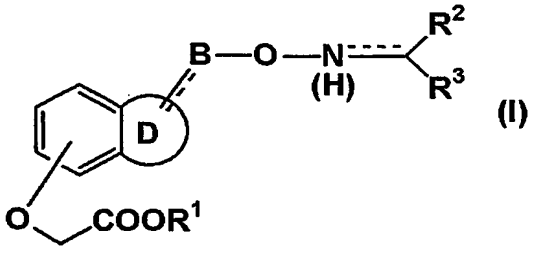
（３）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを虚血部位に局所投与することによる、前項１乃至２記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（４）　虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、前項１乃至３記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（５）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、一般式（Ｉ）

【００１３】

【化５】



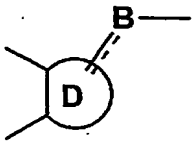

(I)

【００１４】

(式中、

【００１５】

【化６】

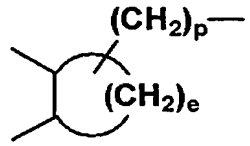


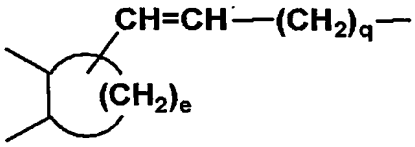

【００１６】

は

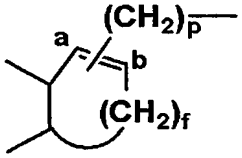
【００１７】

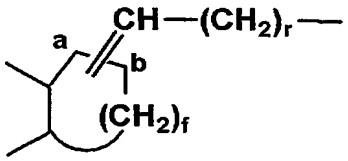
【化７】

(i) 

、 (ii) 

、

(iii) 

または (iv) 


【００１８】

を表わし、

Ｒ１は水素原子またはＣ１～４アルキル基を表わし、

Ｒ２は（ｉ）水素原子、

（ｉｉ）Ｃ１～８アルキル基、

（ｉｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、

（ｉｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環、

（ｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または

（ｖｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基

を表わし、

Ｒ３は（ｉ）Ｃ１～８アルキル基、

（ｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、

（ｉｉｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環、

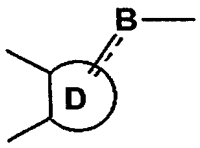
（ｉｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または

（ｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基を表わし、

ｅは３～５の整数を表わし、ｆは１～３の整数を表わし、ｐは１～４の整数を表わし、ｑは１または２を表わし、ｒは１～３の整数を表わす。ただし、

【００１９】

【化８】




【００２０】

が（ｉｉｉ）または（ｉｖ）を表わされる基である場合には－（$CH_2$）$_p$－および＝ＣＨ－（$CH_2$）$_s$－は、環上のａまたはｂの位置に結合するものとし、$R^2$および$R^3$中の環は、１個から３個のＣ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリハロメチル基で置換されていてもよいとする。）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩である、前項１乃至４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（６）　一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体が、

１）（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸、または

２）（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸である、前項５記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（７）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、

１）（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒ

ドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩、

２）５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－いる］ペンタン酸・メチルエステル、または

３）（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸である、前項１乃至４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（８）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを含有する持続性製剤、

（９）　虚血性臓器障害の予防および／または治療のための前項８記載の持続性製剤、

（１０）　持続性製剤がマイクロスフェア製剤、マイクロカプセル製剤、ナノスフェア製剤またはフィルム製剤である、前項８乃至９記載の持続性製剤、

（１１）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが前項５記載の一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩である、前項８乃至１０記載の持続性製剤、

（１２）　一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体が、

１）（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸、または

２）（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸である、前項１１記載の持続性製剤、

（１３）　プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストが、

１）（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４

－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩、

２）５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－いる］ペンタン酸・メチルエステル、または

３）（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸である、前項８乃至１０記載の持続性製剤、

（１４）　前項８乃至１３記載の持続性製剤を有効成分とする、虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（１５）　前項８乃至１３記載の持続性製剤の血管新生促進作用による、前項１４記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、

（１６）　前項８乃至１３記載の持続性製剤を虚血部位に局所投与することによる、前項１４乃至１５記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、および

（１７）　虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、前項１４乃至１６記載の虚血性臓器障害の予防および／または治療剤に関する。

【００２１】

本明細書中、Ｃ１～４アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

【００２２】

本明細書中、Ｃ１～８アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

【００２３】

本明細書中、Ｃ４～７シクロアルキル基とは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。

【００２４】

本明細書中、窒素原子１個を含む４～７員単環とは、アゼート、アゾール、ピリジン、アゼピン環およびこれらの環の一部または全部が飽和した環である。

【００２５】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（Ｅ、Ｚ、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（Ｒ、Ｓ体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（Ｄ、Ｌ、ｄ、ｌ体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【００２６】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【００２７】

【化９】



【００２８】

は紙面の向こう側（すなわちα－配置）に結合していることを表し、

【００２９】

【化１０】



【００３０】

は紙面の手前側（すなわちβ－配置）に結合していることを表し、

【００３１】

【化１１】



【００３２】

はα－配置、β－配置またはそれらの混合物であることを表し、

【００３３】

【化１２】

／

【００３４】

は、α－配置とβ－配置の混合物であることを表す。

【００３５】

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

【００３６】

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

【００３７】

本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

【００３８】

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

【００３９】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては

、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

【００４０】

本明細書中、好ましい態様としては、プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストの持続性製剤を有効成分として含有する、虚血性臓器障害の予防および／または治療剤が好ましく、さらに好ましくは、プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストの持続性製剤を虚血部位に局所投与することによる、虚血性臓器障害の予防および／または治療剤である。

【００４１】

本明細書中、プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストとしては、現在までに知られているＰＧＩ２アゴニストや今後見出されるＰＧＩ２アゴニストをすべて包含する。

【００４２】

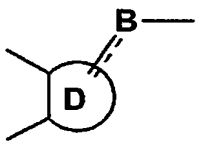
例えば、ＰＧＩ２アゴニストとして、一般式（Ｉ）で示されるオキシム誘導体またはその非毒性塩が好ましい。

【００４３】

さらに一般式（Ｉ）中、

【００４４】

【化１３】

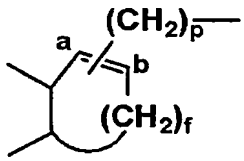



【００４５】

として好ましくは、

【００４６】

【化１４】

(iii) 


【００４７】

である。

【００４８】

一般式（Ｉ）中、Ｒ$^2$として好ましくは、（ｉｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、（ｉｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環、（ｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または（ｖｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基であり、特に好ましくは、（ｉｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、または（ｉｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環である。

【００４９】

一般式（Ｉ）中、Ｒ$^3$として好ましくは、（ｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、（ｉｉｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環、（ｉｖ）ベンゼン環またはＣ４～７シクロアルキル基で置換されているＣ１～４アルキル基、または（ｖ）窒素原子１個を含む４～７員単環で置換されているＣ１～４アルキル基であり、特に好ましくは、（ｉｉ）フェニル基またはＣ４～７シクロアルキル基、または（ｉｉｉ）窒素原子１個を含む４～７員単環である。

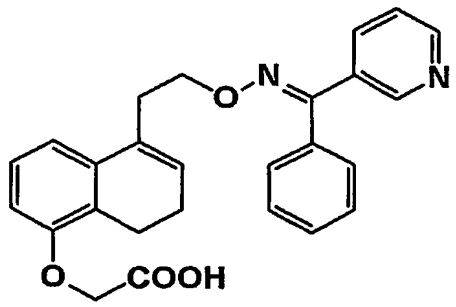
【００５０】

さらに、より好ましくは

化合物１：（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸

【００５１】

【化１５】

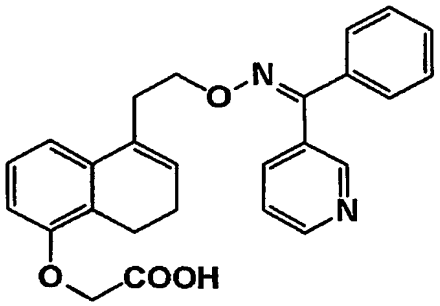



【００５２】

化合物２：（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸

【００５３】

【化１６】




【００５４】

が挙げられる。

【００５５】

また、他のＰＧＩ２アゴニストとしては、（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩、５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－イル］ペンタン酸・メチルエステル、および（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸が好ましい。

【００５６】

【本発明に係る化合物の製造方法】

本発明で用いるＰＧＩ２アゴニストのうち、例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物の製造方法は、特開平６－８７８１１号明細書に開示されている。例えば

、（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸（化合物１）は、実施例２（ｇ）に記載されている。

【００５７】

また、（Ｚ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸（化合物２）は、実施例２（ｆ）に記載されている。

【００５８】

（±）－（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－［（Ｅ）－（３Ｓ，４ＲＳ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イニル］－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸・ナトリウム塩の製造方法は、特開昭６２－１３４７８７号明細書に開示されている。

【００５９】

５－｛（３ａＲ，４Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（４－プロピルシクロヘキシル）プロプ－１－エニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－イル］ペンタン酸・メチルエステルの製造方法は、特開昭６１－３０５１９号明細書に開示されている。

【００６０】

（５Ｅ）－５－［（３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－シクロペンチル－３－ヒドロキシプロプ－１－エニル］－５－ヒドロキシヘキサヒドロペンタレン－２（１Ｈ）－イリデン］ペンタン酸の製造方法は、特開昭５４－１３０５４３号明細書に記載されている。

【００６１】

【医薬品への適用】

ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）は、血管新生促進作用を有しているため、虚血性臓器障害（閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血

管障害、脳梗塞等）の予防および／または治療剤として有用である。

【００６２】

ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【００６３】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、１ｎｇから１００ｍｇの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、０．１ｎｇから５０ｍｇの範囲で一日一回から数回、一週に一回から数回、または三ヶ月に一回から数回程度持続性製剤を非経口投与されるか、または一日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【００６４】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【００６５】

ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【００６６】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【００６７】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロ

リドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【００６８】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【００６９】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【００７０】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン

等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７１】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７２】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、、１，３－ブチレングリコール等）、高級アルコール（２－ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７３】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひと

つまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７４】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７５】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【００７６】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【００７７】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に

溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート８０（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【００７８】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【００７９】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート８０（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【００８０】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁さ

せて使用する形態であってもよい。

【００８１】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【００８２】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【００８３】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【００８４】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【００８５】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【００８６】

【局所への適用】

本発明の局所投与としては、疾患の部位へＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、皮内、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、貼付剤、軟膏剤等が挙げられる。

【００８７】

本発明の持続性製剤としては、疾患の部位で、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

【００８８】

本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分としてＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

【００８９】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは１種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸－グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは１種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリα－シアノアクリル酸エステル、ポリβ－ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリγ－ベンジル－Ｌ－グルタミン酸およびポリＬ－アラニンの１種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸－グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸－グリコール酸共重合体である。

【００９０】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約２，０００ないし約８００，０００のものが好ましく、より好ましくは約５，０００ないし約２００，０００である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約５，０００から約１００，０００のものが好ましい。さらに好ましくは約

６，０００から約５０，０００である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸－グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約１００／０から約５０／５０（W/W）が好ましく、特に約９０／１０から５０／５０（W/W）が好ましい。乳酸－グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約５，０００から約１００，０００が好ましい。さらに好ましくは約１０，０００から８０，０００である。乳酸－グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

【００９１】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミェーションクロマトグラフィー（ＧＰＣ）で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

【００９２】

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし１０，０００倍（重量比）の量で用いられ、好ましくは約１ないし１，０００倍（重量比）、さらに好ましくは約１ないし１００倍（重量比）の量で用いるのがよい。

【００９３】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルは、例えば水中乾燥法（例えば、ｏ／ｗ法、ｗ／ｏ／ｗ法等）、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法（ｏ／ｗ法）と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

（１）水中乾燥法（ｏ/ｗ法）本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が１２０℃以下であることが好ましい。該有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、脂肪族エステル（例、酢酸エチル等）、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類（アセトン等）等が挙げられる。これらは２種以上適宜の割

合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01～約８０％（v/w）から選ばれる。好ましくは約0.1～約７０％（v/w）、さらに好ましくは約１～約６０％（v/w）である。

【００９４】

このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を、添加し溶解させる。このＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）の添加量は、薬物の種類、血管形成作用および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001％～約９０％（w/w）、好ましくは約0.01％～約８０％（w/w）、さらに好ましくは約0.3～３０％（w/w）である。

【００９５】

次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、撹拌機、乳化機などを用いてｏ／ｗエマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約１倍～約１０，０００倍から選ばれる。さらに好ましくは、約２倍～約５，０００倍から選ばれる。特に好ましくは、約５倍～約２，０００倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定なｏ／ｗエマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好ましくは約0.001％～約２０％（w/w）である。さらに好ましくは約0.01％～約１０％（w/w）、特に好ましくは約0.05％～約５％（w／w）である。

【００９６】

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、撹拌機、あるいはマグネチックスターラー等で撹拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいは濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離のＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース等）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記したｏ／ｗ法においては、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわちｓ／ｏ／ｗ法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

（２）噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物とＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、ｏ／ｗエマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧する事も有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行う。

【００９７】

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物とＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物とＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、

ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

【００９８】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フイルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

【００９９】

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、皮内、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、貼付剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール８１２等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

【０１００】

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約０．１～約３００μmの範囲が挙げられる。好ましくは、約１～１５０μm、さらに好ましくは、約２～１００μmの範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【０１０１】

本発明の医薬組成物は、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩やベラプロストの作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常１週から３カ月の徐放期間を有するので、虚

血性臓器障害部における血管新生促進剤として用いることができる。

【０１０２】

本発明の医薬組成物の投与量は、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、ＰＧＩ２アゴニスト（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物またはその非毒性塩、ベラプロスト等）の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして虚血部位に使用する場合、１回当りの投与量として、成人（体重５０kg）当たり、有効成分として約0.001mgから５００mg。好ましくは約0.01mgから５０mgを１週間ないし３カ月に１回投与すればよい。

【０１０３】

【実施例】

以下に、実施例として薬理試験を示すが、本発明をよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

血管新生促進作用の測定（in vitro）

[実験方法]

血管新生キット（倉敷紡績株式会社製；正常ヒトさい帯静脈血管内皮細胞と正常ヒト皮膚線維芽細胞から構成）を3時間培養し、その後に培養液（培養液は血管新生キットに付属する血管新生専用培地を使用し、37℃、5%二酸化炭素-95%空気、湿潤環境で培養し、培養機器は炭酸ガス培養器BNA-121Dを使用した。）を交換することにより、各ウエルに被験薬を添加した（0.5 mL/well）。培養開始3、6および8日後にも培養液交換を行なうことにより新しい被験薬を添加した。被験薬の種類および濃度は、無処置、DMSO 0.1%、化合物１ $10^{-9}$、$10^{-8}$および$10^{-7}$ mol/L、VEGF-A 0.1、1および10 ng/mL、HGF 0.1、1および10 ng/mLとし、各濃度について3ウエルずつを用いて培養した。培養開始10日後に固定を行い、管腔染色キット（倉敷紡績株式会社製）を用いて抗CD31抗体により管腔の染色を行った。評価は、Chalkley Grid（グリッドレンズ、倉敷紡績株式会社）を顕微鏡の接眼レンズに装着しChalkley Gridのランダムに配置された点と形成された管腔との交点をカウントすることにより管腔形成を評価した（評価方法はJ Pathol., 1

77, 275-283 (1995)参照した）。カウントは１ウエルあたり12ヶ所行い、その和を求めた。

【０１０４】

なお、被験薬として、化合物１（（Ｅ）－［５－［２－［１－フェニル－１－（３－ピリジル）メチリデンアミノオキシ］エチル］－７，８－ジヒドロナフタレン－１－イルオキシ酢酸）は、ジメチルスルフォキシド（DMSO）に溶解して、$10^{-4}$、$10^{-5}$および$10^{-6}$ mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【０１０５】

VEGF-A (Vascular endothelial growth factor-A) は、倉敷紡績株式会社の血管新生コントロール試薬キットに含まれるVEGF2μg/mL液を培養液で希釈して使用した。

【０１０６】

HGF (Human hepatocyte growth factor) は、R&D system社－フナコシ株式会社から購入したHGF5μg/mL液を培養液で希釈して使用した。

[統計解析方法]

無処置のウエルの管腔形成のカウントと各濃度の被験薬を処置したウエルのそれとをDunnett検定（両側検定）により比較した。有意水準は5%とした。

【０１０７】

なお、データは３ウエルの平均値と標準偏差で示した。

【０１０８】

実験結果を図１に示す。

[結果]

化合物１は$10^{-8}$および$10^{-7}$ mol/Lにおいて統計学的に有意に管腔形成を促進した。また、VEGF-AおよびHGFは10 ng/mLの濃度で管腔形成を促進した。以上の結果から、化合物１はヒト血管内皮細胞とヒト繊維芽細胞の共培養の系において陽性対照薬であるVEGF-AやHGFに匹敵する強さの血管新生促進作用を有することが明らかとなった。

持続性製剤の製造

製剤例１

ポリ乳酸－グリコール酸共重合体（以下、PLGAと略記する）（ポリ乳酸：グリコール酸＝1：1（モル%）、重量平均分子量40,000、PLGA5-1、MITSUI TOATSU CHEMICALS）100mgと化合物１（5mg）のジクロロメタン（1mL）溶液を調製した。TKロボミックス（特殊機化、MARK II 2.5型）を用いて、5,000rpmで撹拌した0.1%ポリビニルアルコール（ナカライテスク株式会社）水溶液（pH3.0、1N塩酸により調整）300mL中に、上記で調製した溶液を加え、室温で3分間攪拌し、O／Wエマルジョンとした。このO／Wエマルジョンを室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンを揮発させ、油相を固化させた後、遠心分離器（日立、05PR-22）を用いて、3,000rpmで10分間遠心分離した。上清を除き、注射用蒸留水（35mL）で分散後、遠心分離器を用いて、3,000rpmで10分間遠心分離した。上清を除き、0.2%Tween80液（35mL）で分散後、遠心分離器を用いて、3,000rpmで10分間遠心分離した。上清を除き、注射用蒸留水（35mL）で分散後、再び遠心分離器を用いて、3,000rpmで10分間遠心分離した。最終的に上清を除き、沈殿物をドライアイス-メタノールに浸し、凍結後、減圧下で乾燥させることによって、化合物１のマイクロスフェア製剤を製造した。

製剤例２

ポリ乳酸－グリコール酸共重合体（以下、PLGAと略記する）（ポリ乳酸：グリコール酸＝1：1（モル%）、重量平均分子量20,000、PLGA5020、和光純薬工業株式会社）100mgと化合物１（5mg）のジクロロメタン（1mL）溶液を調製した。それ以降の操作は製剤例1と同様に行なうことにより、化合物１のマイクロスフェア製剤を製造した。

製剤試験例１（封入効率測定）

製剤例１および２で製造したマイクロスフェア（それぞれ約10mg）に適当な内部標準含有のアセトニトリル溶液を加えて、超音波処理し、溶解した。この各溶液中の化合物１の含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定し、マイクロスフェア中の化合物１の封入効率を次式により算出した。

【０１０９】

測定含有量／理論上の含有量×100

その結果、製剤例1のマイクロスフェア製剤は70.9%の封入効率であり，製剤例２のマイクロスフェア製剤は100%の封入効率であった。

製剤試験例２（in vitroリリース試験）

製剤例１および２で製造したマイクロスフェア製剤を、薬物として100μg/mLになるように0.2%Tween80 1/15M pH6.8 リン酸緩衝液に加えて、超音波処理とボルテックスにて均一に分散させた。1mLずつ容器に小分けして充填し、37℃ 恒温槽に入れた。経時的に容器ごとサンプリングを行って12,000rpmで5分間遠心分離し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によってペレット中のマイクロスフェア内の化合物１の残存量を測定した。

【０１１０】

製剤例１で製造したマイクロスフェア製剤の結果を図２に、製剤例２で製造したマイクロスフェア製剤の結果を図３に示す。

【０１１１】

なお、図２および３中の残存率とは、イニシャルに対する、マイクロスフェア中に残存している化合物１の比率を意味する。

【０１１２】

その結果、製剤例１のマイクロスフェア製剤は14日間で約40%をリリースした。また、製剤例２のマイクロスフェア製剤は約10日間で全量をリリースした。

製剤試験例３（閉塞性動脈硬化症（ASO）モデルを用いた血管新生試験）

ラット左大腿動静脈を結紮し、ASOモデルを作製した。作製２週間後にLaser Doppler Imager (Moor Instruments)を用いて後肢の血流量を測定し、血流量の平均値がほぼ均等になるよう６群（n=5）に群分けした。

【０１１３】

群分け翌日より被験液を１週間に１回、計4回、左大腿部内転筋に0.1 mL/site、2site被験物質を筋肉内投与した。最終投与終了日から1週間後にLaser Doppler Imager (Moor Instruments)を用いて後肢の血流量を測定し、処置足（左足）と無処置足（右足）の血流量を比較検討した。結果を表１に示す。

【０１１４】

なお、被験液の構成は以下の通りである。

溶媒（Control）群：

0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）。

ポリマー（Polymer）群：

製剤例１で使用したポリ乳酸－グリコール酸共重合体を0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）に懸濁した。なお、ポリ乳酸－グリコール酸共重合体の量は、化合物１MS（1mg）に含まれる量と同じである。

化合物１（1mg）群：

化合物１（1mg）を0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）に懸濁した。

化合物１MS（0.01mg）群：

化合物１が0.01mg含まれる、製剤例１で製造したマイクロスフェア製剤を0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）に懸濁した。

化合物１MS（0.1mg）群：

化合物１が0.1mg含まれる、製剤例１で製造したマイクロスフェア製剤を0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）に懸濁した。

化合物１MS（1mg）群：

化合物１が1mg含まれる、製剤例１で製造したマイクロスフェア製剤を0.2 w/v% Tween 80溶液（0.2mL）に懸濁した。

【０１１５】

【表１】

表１

| 被験液 | 処置足／無処置足の血流量比(%) |
|---|---|
| Control | 67.3±5.1 |
| Polymer | 68.7±4.1 |
| 化合物１(1mg) | 76.2±2.8**## |
| 化合物１MS (0.01mg) | 74.0±7.1 |
| 化合物１MS (0.1mg) | 78.3±4.6**## |
| 化合物１MS (1mg) | 89.0±4.4**##$$ |

**: significant difference from Control at p<0.01 (Student's t-test)
##:significant difference from Polymer at p<0.01 (Student's t-test)
$$:significant difference from 化合物１(1mg) at p<0.01 (Student's t-test)

【０１１６】

[結果]

化合物１（1mg）のみの投与でもControlに対し、有意な血流量の回復が見られたが、化合物１のマイクロスフェア（MS）製剤を投与することにより、化合物１（1mg）に比し、さらに有意な血流量改善効果が認められた。

【０１１７】

化合物１MS製剤はポリマー群に比し、容量相関的に血流量改善効果が認められ、化合物１MS（0.1mg）および化合物１MS（1mg）においては有意な血流量改善効果作用が認められた。

【０１１８】

【図面の簡単な説明】

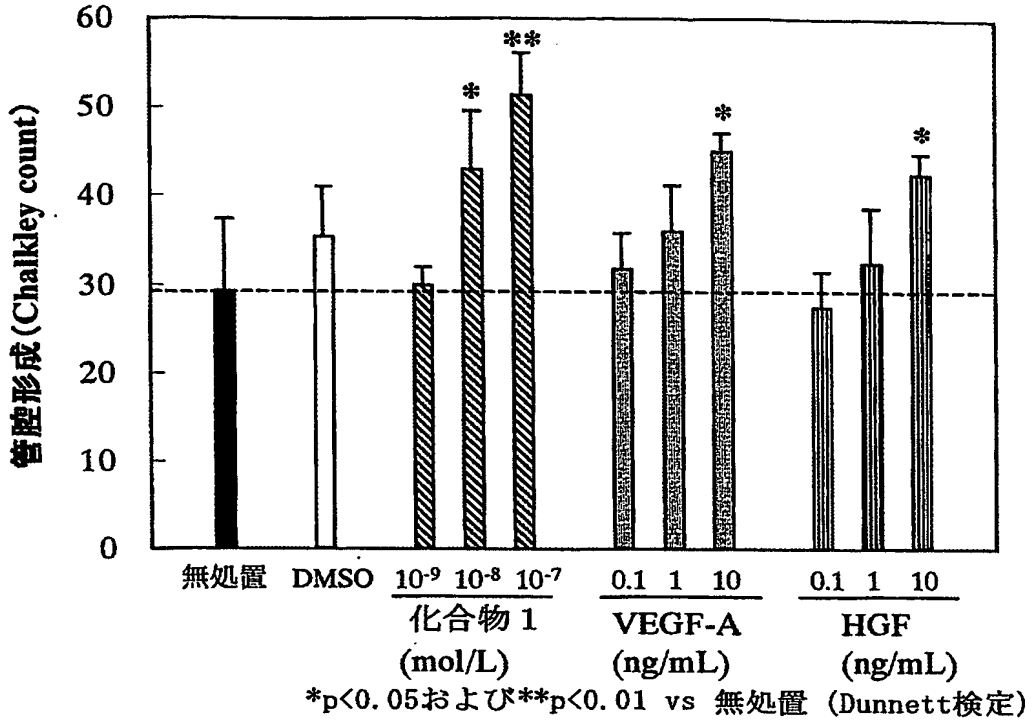
【図１】　化合物１の血管新生促進作用の測定結果を示す。

【図２】　製剤例１で製造したマイクロスフェア製剤のリリース試験結果を示す。

【図３】　製剤例２で製造したマイクロスフェア製剤のリリース試験結果を示す

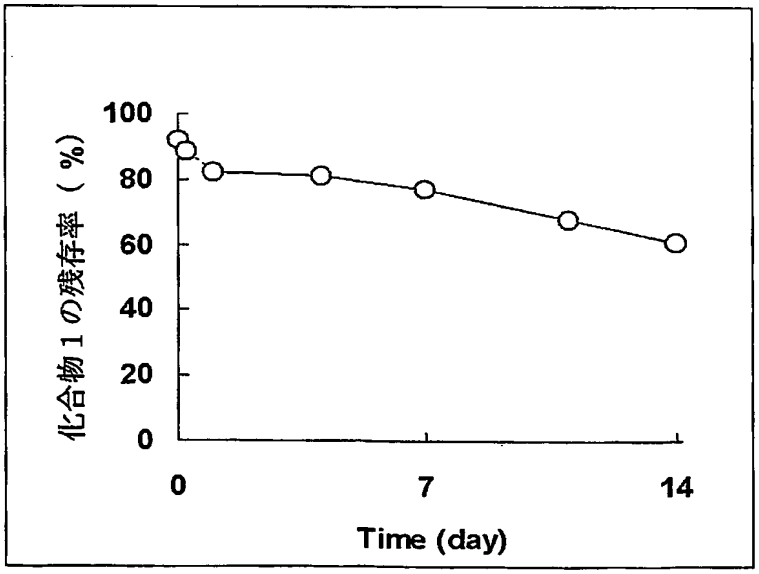
【書類名】　図面

【図１】

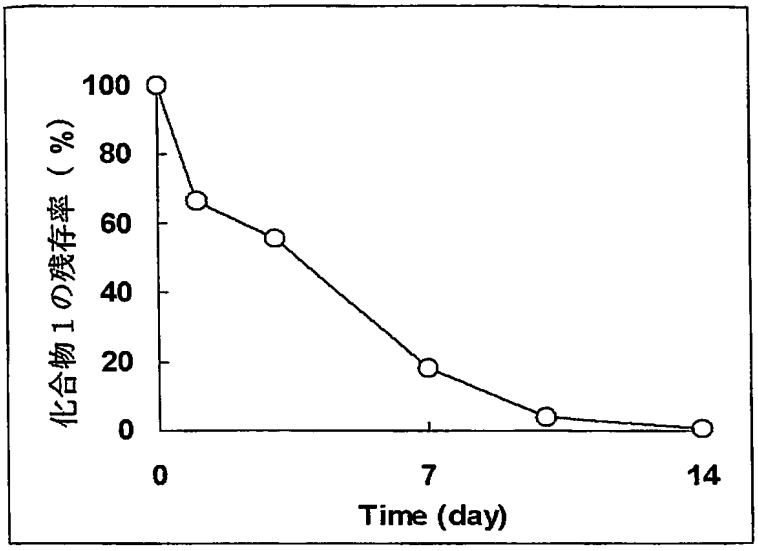



*p<0.05および**p<0.01 vs 無処置 (Dunnett検定)

【図２】



【図３】



【書類名】　要約書

【要約】

【構成】プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニスト、またはプロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを含有する持続性製剤の血管新生促進作用による虚血性臓器障害の予防および／または治療剤、およびプロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストを含有する持続性製剤。

【効果】プロスタグランジン（ＰＧ）Ｉ２アゴニストは血管新生促進作用を有するので、虚血性臓器障害（閉塞性動脈硬化症（ASO）、バージャー病、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害または脳梗塞等）の予防および／または治療に有用である。

【選択図】　なし

# 認定・付加情報

| | |
|---|---|
| 特許出願の番号 | 特願２００２－２９８０７９ |
| 受付番号 | ５０２０１５３１８１２ |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第五担当上席　　００９４ |
| 作成日 | 平成１４年１０月１１日 |

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】　平成14年10月10日

次頁無

特願２００２－２９８０７９

# 出　願　人　履　歴　情　報

識別番号　　［０００１８５９８３］

１．変更年月日　　１９９０年　９月　２日
［変更理由］　　新規登録
住　所　　大阪府大阪市中央区道修町２丁目１番５号
氏　名　　小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record**

# BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**
**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**